

自然発症高コレステロール血症(SHC)ラットにおける性ホルモンの腎病変に対する影響

著者	庄子 嘉治
号	2682
発行年	1994
URL	http://hdl.handle.net/10097/21114

氏 名（本籍） しょう じ よし はる
 庄 子 嘉 治

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 2 6 8 2 号

学位授与年月日 平 成 6 年 9 月 7 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 2 項該当

最 終 学 歴 昭 和 61 年 3 月 25 日
 東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 自然発症高コレステロール血症（SHC）ラットに
 おける性ホルモンの腎病変に対する影響

（主 査）

論文審査委員 教授 阿 部 圭 志 教授 佐 藤 徳太郎

教授 折 笠 精 一

論文内容要旨

【緒言】

1973年、今井等はSDラットの中から食餌性コレステロール負荷により、高い血清コレステロール値を示す高感受性ラットの選択的兄弟交配を繰り返して、食餌性高コレステロール血症易発ラット(ExHC)を系統分離した。ExHCラットを系統分離する過程において、通常食餌飼育においても自然発生的に高コレステロール血症を示す雄ラットを見だし、このラットをSHCラット(Spontaneously Hypercholesterolemic Rat)と名づけ、以後選択的兄妹交配を繰り返し系統を確立した。このラットの特性として、(1)加齢と共に高コレステロール血症を呈し、雌より雄において著明であること。(2)雄では加齢と共にネフローゼを呈し腎不全状態となるのに対し、雌の腎障害は軽度であること。(3)雄ラットの糸球体の変化は組織学的には巣状糸球体硬化症に類似していること、などがあげられる。

【目的】

SHCラットの腎障害については、これまで高脂血症との関連から論議されることが主であった。しかし高脂血症が実際に糸球体障害を引き起こしていることは証明されていない。私はSHCラットでは雄に腎障害が著しい事に注目し性ホルモン、特に男性ホルモンの腎障害に対する役割を検討した。

【方法】

雄雌ラットをそれぞれ3群に分類した。A群：雄ラットを6週齢時に去勢した群(N=8)、B群：雄ラットを6週齢時に去勢した後、男性ホルモン(テストビロン・デポー)5mgを2週毎に皮下注した群(N=9)、C群：雄ラットを6週齢時にSham手術を行った群(N=8)、D群：雌ラットを6週齢時に両側卵巢摘出を行った群(N=8)、E群：雌ラットを6週齢時に両側卵巢摘出を行った後、2週毎に男性ホルモン5mgを皮下注した群(N=9)、F群：雌ラットを6週齢時にSham手術を行った群(N=8)各群について、尿蛋白・腎機能・総コレステロール(T-cho)・中性脂肪(TG)を経時的に測定した。雄は20~25週齢で、雌では30~40週齢で屠殺し腎組織像も比較検討した。さらに、比較的早期のラットの組織像を観察するために、雄ラット6週齢で去勢した群(N=8)及びSham手術を行った群(N=9)を15週齢で屠殺し、組織像を比較検討した。

【結 果】

(1)雄ラット：尿蛋白量は週齢と共に増加傾向が見られ、特に非去勢群及び男性ホルモン投与群では去勢群に比べ有意に増加していた。腎機能（BUN・S-Cre）も前二群では加齢と共に上昇したのに対し、去勢群では軽度であった。T-cho 値は非去勢群及び去勢群の間には有意差は認められなかった。TG は非去勢群及び男性ホルモン投与群において、去勢群に比べ有意に上昇していた。組織像では非去勢群及び男性ホルモン投与群で糸球体硬化が進行していたのに対し、去勢群ではその変化は軽度であった。糸球体容積は非去勢群と去勢群の間には有意差は認められなかった。15 週齢で屠殺したラットの組織結果では、非去勢群と去勢群の間にはすでに糸球体硬化に有意差が見られ、糸球体容積においても、非去勢群で増加していた。(2)雌ラット：尿蛋白量は去勢群及び男性ホルモン投与群では非去勢群に比し有意に増加していた。腎機能（BUN・S-Cre）は去勢群において非去勢群に比較し上昇傾向を示し、去勢後男性ホルモン投与群によりさらに上昇した。T-cho, TG の値は、去勢群及び男性ホルモン投与群では、非去勢群に比較し有意に上昇していた。腎組織像では、去勢群及び男性ホルモン投与群において著しい糸球体硬化を示し、特に男性ホルモン投与群では著明であった。糸球体容積では男性ホルモン投与群は、非去勢群及び去勢群に比較し有意に増加していたが、非去勢群および去勢群の間には有意差は認められなかった。

【結 論】

雄ラットでは、去勢により糸球体硬化及び尿細管・間質病変の進展が抑制されたが、去勢後の男性ホルモン投与により非去勢群と同様の腎病変が認められた。雌においては、卵巢摘出により糸球体硬化・及び尿細管・間質病変が増悪し、男性ホルモン投与により腎病変の進行はさらに加速された。雄においては、去勢群と非去勢群の間には、T-cho 値の有意差は認められなかったが、TG 値は有意差が認められた。しかし、SHC 雄ラットにおいては腎障害と TG の間には関連性はないという報告がある。男性ホルモンがどのようなメカニズムにより糸球体硬化の増悪因子となっているのか詳細は不明であるが、ここに報告した実験結果より、1つの説として糸球体腫大を介している可能性が考えられる。雌においては、去勢後の T-cho・TG の値は非去勢群に比較し有意に上昇しており、糸球体硬化と高脂血症の関連性は十分に考えられる。SHC ラットでは男性ホルモンが腎障害の増悪因子であるのに対し、女性ホルモンは防御因子である可能性が示唆された。しかしその作用機序は今後さらに検討を要すると思われる。

審 査 結 果 の 要 旨

原発性腎障害では、男性における有病率や進行度が高く、性差の存在が問題となる。このことから、腎障害の発症や進行機序には性ホルモンが関与している可能性が高い。しかし、このことを明らかにした研究はほとんどみられない。一方、自然発症高コレステロール血症（SHC）ラットでは、巣状糸球体硬化症に類似した腎症が発症し、進行すると報告されている。また、この種のラットを含めラットの腎障害はメスよりオスで高度になることが知られている。したがって、SHCラットなどの動物モデルで、オスとメスの腎機能や尿蛋白の変化を観察し、腎の病理組織像を比較することは腎障害に対する性ホルモンの影響を明らかにするうえで重要である。

このように、SHCモデルでは、腎障害の進行を自然の経過として観察できるが、1回の出産するラットの数には限りがあり、長期間にわたってその腎機能や尿蛋白の推移を調べ、組織像と比較することは容易ではない。著者は雄雌ラットをそれぞれ3群に分類し、①雄ラットを6週齢時に去勢した群、②雄ラットを6週齢時に去勢した後、男性ホルモンを2週毎に皮下注した群、③雄ラットを6週齢時にSham手術を行った群、④雌ラットを6週齢時に両側卵巢摘出を行った群、⑤雌ラットを6週齢時に両側卵巢摘出を行った後、2週毎に男性ホルモンを皮下注した群、⑥雌ラットを6週齢時にSham手術を行った群に分け、各群について、尿蛋白・腎機能・総コレステロール（T-cho）・中性脂肪（TG）を経時的に測定した。雄は20～25週齢で、雌では30～40週齢で屠殺し腎組織像も比較検討した。

その結果、腎障害、特に糸球体硬化に対して男性ホルモンが悪影響を及ぼし、女性ホルモンは抑制的に働くことが明らかにされた。今まで、動物実験において、腎障害と性ホルモンの関係を明確に示した報告は数少ない。この点において、著者の研究は独創的であり、腎障害に及ぼす性ホルモンの研究の分野で、画期的な成果を示したものである。従って、本論文は十分学位論文に値するものであると考える。